

УМБАЛСМ „Н. И. ПИРОГОВ“- СОФИЯ

КЛИНИКА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

ОТДЕЛЕНИЕ ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

Д-Р КАМЕН ВАЛЕНТИНОВ ДАНОВ

**РОТАЦИОННА ТРОМБЕЛАСТОМЕТРИЯ КАТО МЕТОД ЗА
ОЦЕНКА НА ХЕМОСТАЗНИТЕ ПРОМЕНИ И РИСКА ОТ
ВАРИКОЗНО КЪРВЕНЕ ПРИ БОЛНИ С ЧЕРНОДРОБНА
ЦИРОЗА**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен „ДОКТОР“

Научна специалност „Вътрешни болести“

Научни ръководители:

Доц. д-р Петър Йорданов Атанасов, дм

Доц. д-р Олег Георгиев Чолаков, дм

Официални рецензенти:

Проф. д-р Никола Григоров, дмн

Проф. д-р Борислав Владимиров, дм

София

2020

Дисертационният труд се състои от 198 страници. Онагледен е с 60 фигури и 91
таблици. Библиографията обхваща 255 заглавия, от които 6 на кирилица и 249
на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за публична защита от
Научен съвет на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ на 23.09.2020г.

Докторантът работи като началник на Отделение по гастроентерология
на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на

от _____ часа в Рапортна зала на Секция по хирургия в

УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, ет.2

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на
УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ на адрес: www.pirogov.eu

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	7
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	8
IV. РЕЗУЛТАТИ.....	14
V. ОБСЪЖДАНЕ.....	44
VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	48
VII. ИЗВОДИ.....	49
VIII. ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА.....	51
IX. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	52

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ADAMS 13- протеаза, разцепваща фактора на фон Вилебранд
aPTT- активирано парциално тромбoplastиново време
AT- антиромбин
CAT- калибрирана автоматизирана тромбография
CFT- време на формиране на съсирек
CLI- индекс на лиза на съсирека в TEG
CT- време на съсирване
eNOS- ендотелна NO синтаза
ETP- ендогенен тромбинов потенциал
GAGs- гликозаминогликани
GPIIb/IIIa- тромбоцитни глицопротеин IIb/IIIa рецептори
HSC- чернодробните стелатни клетки
INR- международно нормализирано отношение за PT
ITP- идиопатична тромбоцитопенична пурпура
K- K стойност в TEG
LPS- липозахариди
Ly30- лиза на 30 минута като отношение към MA в TEG
MA- максимална амплитуда в TEG
MCF- максимална твърдост на съсирека
PAI 1- инхибитор на плазминогенния активатор 1
PC- протеин C
PT- протромбиново време
R- време на реакция в TEG
ROTEM ротационна тромбоеластометрия
Sig- значимост
TAFI- инхибитор на фибринолизата, активиращ тромбина
TEG- тромбоеластография
TF- тъканен фактор
TG- thrombin generation- тест за генериране на тромбин
TLRs- toll-like рецептори
tPA- тъканен плазминогенен активатор
TPI- индекс на тромбодинамичния потенциал
TT- време на кръвене
VEGF- васкуларния ендотелен растежен фактор
VEGF- съдов ендотелен растежен фактор
vWF- фактор на фон Вилебранд
ПЗП- прясно замразена плазма

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничните заболявания на черния дроб и чернодробната цироза са свързани с комплексни дефекти в хемостазата, които въвличат началото на хемостазата, коагулацията и фибринолизата. Тези дефекти са причината за усложненията, свързани с кървене при пациентите с чернодробна цироза, а неясната връзка между рутинните тестове за коагулация и риска от кървене представляват проблем при преценката на необходимата профилактика и лечение на коагулационните нарушения.

Чернодробната цироза се характеризира с намален синтез на фактори на коагулацията с изключение на фактор VIII и фактора на фон Вилебранд. Тези дефекти в индивидуалната коагулация обикновено се измерват лабораторно с удължаване на протромбиновото време (PT) или активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT).

Използваните конвенционални коагулационни показатели са недостатъчно информативни и не дават адекватна оценка на риска от кървене при пациентите с чернодробна цироза, като прогностичната им стойност е много ниска. С развитието на ротационната тромбеластометрия става възможно провеждането на разширен хемостазен мониторинг и оценка на глобалните хемостазни промени при чернодробно болни, с цел терапевтичен контрол на първичната и вторична хемостаза и на фибринолитичната активност. Този контрол дава възможност за по-адекватна оценка на риска от кървене при такива пациенти и избор на клиничен и терапевтичен подход.

Въпреки че повишеният риск от кървене се счита за традиционна отличителна черта на острите и хронични чернодробни заболявания, съвременното схващане е, че присъстват и системна хиперкоагулация и тромбоза и тези пациенти не могат да се считат за пациенти, които винаги имат намалена способност за коагулация. Състоянието на типичния пациент с цироза се определя от множество противоположно действащи фактори, които влияят върху регулацията на хемостазата и процеса на образуване на съсирек, а дефекти се наблюдават във всички компоненти на хемостатичната система. При пациенти със стабилно протичаща чернодробна цироза се наблюдава фин баланс на хемостатичния профил. Хемостатичният баланс е несигурен и ендогенни, и екзогенни фактори могат лесно да насочат баланса към тенденция за кървене или към хиперкоагулация.

Количественото определяне на известния коагулационен дисбаланс при чернодробна цироза е ключът към установяването на

клинично полезна информация за определяне на риска от кървене при пациенти с чернодробна цироза. Различни нарушения се наблюдават при пациенти с епизод на кървене и такива без епизод на кървене. Най-честото усложнение, свързано с кървене при пациенти с чернодробна цироза е варикозното кървене.

5

Съвременната тенденция в изследването на риска от кървене, при пациенти с чернодробна цироза, се развиват в посока търсене на надежден показател или група показатели, които имат значима предиктивна стойност и могат да се използват за контрол на терапевтичното поведение.

6

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Да се проучи приложимостта на метода ротационна тромбеластометрия за оценка на хемостазните промени и риска от варикозно кървене при пациенти с чернодробна цироза и портална хипертония и евентуалната му употреба като метод за оценка на риска от варикозно кървене при такива пациенти.

ЗАДАЧИ

1. Да се проучат и сравнят резултатите от изследваните показатели на ротационната тромбеластометрия - CT, CFT и MCF в INTEM, EXTEM, FIBTEM и HEPTEM и TPI в INTEM и EXTEM при пациенти с чернодробна цироза със и без епизод на варикозно кървене и контролна група.

2. Да се изследва корелацията на показателите на ротационната тромбеластометрия при пациенти с чернодробна цироза с епизод на варикозно кървене и пациенти без епизод на варикозно кървене.

3. Да се изследва корелацията на резултатите от ротационната тромбеластометрия и тези от конвенционалните хемостазни тестове - PT, aPTT, брой тромбоцити при пациенти с чернодробна цироза със и без варикозно кървене.

4. Да се проучи диагностичната надежност на показателите от ротационната тромбеластометрия при разграничаване на коагулационните нарушения при пациенти с чернодробна цироза и да се определят референтни стойности, подходящи за такива пациенти.

5. Да се разработи диагностичен алгоритъм за оценка на риска от кървене при пациенти с чернодробна цироза.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

A. МАТЕРИАЛИ

Подбор на пациенти

Проучването е проспективно при пациенти хоспитализирани в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ и УМБАЛ „Александровска“ за периода 2013-2020 г. Изследвани са 108 пациенти, от които 17 жени (15,7%) и 91 мъже (84,3%), със средна възраст $50,06 \pm 9,79$ години. Най-младият пациент е на 39 години, най-възрастният на 69 години. Пациентите от контролната група са без чернодробна патология и с нормални конвенционални коагулационни тестове. Пациентите с чернодробна цироза са хоспитализирани по повод лечение на чернодробната цироза и нейните усложнения. При всички пациенти са изследвани брой на левкоцити, еритроцитен брой, хемоглобин, тромбоцити, общ и директен билирубин, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза, С-реактивен протеин, фибриноген, активирано парциално протромбиново време (aPTT), протромбиново време и INR. При всички пациенти е извършена ротационна тромбеластометрия ROTEM. При пациентите с епизод на кървене от варици на хранопровода, кървенето е установено чрез извършването на видеогастроскопия, а ротационна тромбеластометрия е извършена до 24 часа след регистрирането на епизод на кървене. Изследването е извършено чрез вземане на 4,5ml цитратна кръв по системата Vacutainer и стартиране на теста максимум до 2 часа от вземането на кръвта.

Включващи и изключващи критерии

В първата група са включени пациенти, които са хоспитализирани по повод кървене от варици на хранопровода или пациенти, хоспитализирани по повод чернодробна цироза, при които е установен епизод на кървене от варици на хранопровода.

Във втората група са включени пациенти, които са хоспитализирани по повод лечение на чернодробна цироза, нямат анамнеза за кървене от варици на хранопровода и кървене не е установено при ендоскопско изследване.

В третата група са включени пациенти без чернодробна патология, без данни за варици на хранопровода и без данни за кървене от какъвто и да е произход.

Изключващи критерии за всичките групи са:

- Вродени и придобити коагулопатии;
- Хронични и остри хематологични и онкохематологични заболявания;
- Трансфузия на тромбоцитна маса или ПЗП при настоящата хоспитализация преди момента на изследване на

лабораторните показатели и извършване на тромбеластометрия;

- Приложение на фактори на кръвосъсирването като терапия преди и към момента на извършване на лабораторните изследвания и тромбеластометрията;
- Прием на антикоагуланти и антиагреганти.

На всички пациенти са извършвани ултразвуково изследване на коремни органи, стандартен за лечебното заведение пакет лабораторни изследвания, видеоезофагогастродуоденоскопия.

Разпределение по групи

Пациентите са разпределени в следните групи (таблица 1):

- I група: Пациенти с чернодробна цироза и епизод на кървене от варици на хранопровода;
- II група: Пациенти с чернодробна цироза без данни за кървене от варици на хранопровода;
- III група: Пациенти без чернодробна патология - контролна група.

77,8% от пациентите в цялото проучване са групата с чернодробна цироза със или без кървене, 22,2% от цялата група представлява контролната група.

Таблица 1. Разпределение на пациентите по групи

Група	Брой пациенти
I група	55
II група	29
III група	24

Разпределение на пациентите спрямо хемоглобина

Пациентите с чернодробна цироза и кървене имат хемоглобин от 41g/l до 110 g/l. Пациентите с чернодробна цироза и липса на кървене имат хемоглобин от 95 g/l до 127 g/l. Няма данни за изходния хемоглобин преди започване на епизода на кървене. Разпределението спрямо хемоглобина на пациентите е показано на фигура 7.

Разпределение на пациентите спрямо тромбоцитния брой

Пациентите с чернодробна цироза имат тромбоцитен брой от 27G/l до 293G/l, като пациентите с кървене имат тромбоцитен брой от 27G/l до 251G/l.

Разпределението на пациентите с чернодробна цироза спрямо средния тромбоцитен брой е представено на фигура 8.

Работни показатели

На таблица 2 са представени средните стойности на работните показатели в трите групи изследвани пациенти.

Таблица 2. Средни стойности на работните показатели в трите групи пациенти

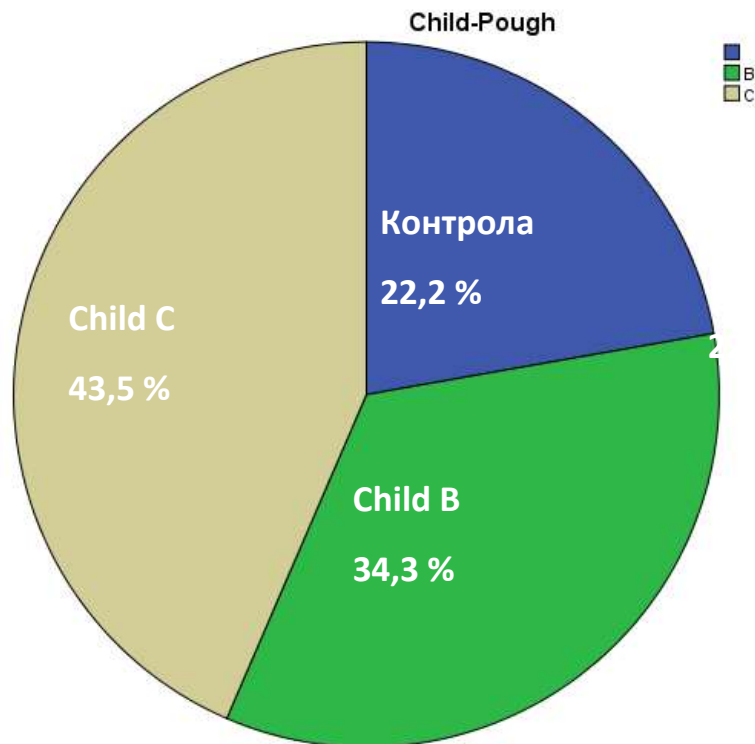
	Минимум	Максимум	Средно		Стандартна девиация	Вариация
	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Statistic
Левкоцити	2,60	13,00	9,2337	,19380	2,01399	4,056
Еритроцити	1,52	5,15	3,5291	,11587	1,20414	1,450
Хемоглобин	41,00	153,00	105,1574	3,33938	34,70386	1204,358
Хематокрит	,14	,46	,3295	,00941	,09780	,010
Ер обем	82,30	109,90	94,7296	,84827	8,81545	77,712
Тромбоцити	27,00	293,00	173,2685	6,84699	71,15596	5063,170
Билирубин общ	6,30	173,80	45,5880	4,55057	47,29086	2236,426
Билирубин дир	1,40	89,40	20,4759	2,28797	23,77723	565,357
ALAT	11,00	74,00	33,1296	1,36141	14,14814	200,170
ASAT	13,00	115,00	65,7685	3,94540	41,00185	1681,152
GGT	17,00	1293,00	355,9907	42,90003	445,83020	198764,57
Алкална фосфатаза	28,00	324,00	146,3981	9,28486	96,49114	9310,541
CRP	,19	7,85	2,4862	,24660	2,56271	6,567
aPTT	26,60	45,10	33,4611	,57415	5,96673	35,602
Фибриноген	1,70	5,70	3,4028	,13320	1,38425	1,916
Протр време секунди	13,70	27,50	20,2685	,46950	4,87919	23,806
Протр време %	43,42	110,77	72,5622	2,34455	24,36527	593,667
INR	,86	2,00	1,4131	,03956	,41109	,169

Тежест на чернодробната цироза

На таблица 3 е представено разпределението на пациентите спрямо тежестта на чернодробната цироза, стадирана по Child-Pough. На фигура 1 е представено разпределението на всички пациенти спрямо тежестта на чернодробната цироза. В синьо е оцветена частта на контролната група.

Таблица 3. Разпределение на пациентите спрямо стадий на цирозата по Child-Pough

		Честота	В проценти	Валидиран процент	Кумулативно
Valid	Контрола	24	22,2	22,2	22,2
	B	37	34,3	34,3	56,5
	C	47	43,5	43,5	100,0
	Total	108	100,0	100,0	



Фигура 1 Графичен вид на разпределението от Таблица 4.

Б. МЕТОДИ

Методи за изследване на хемостазата

При всички пациенти е изследвана хемостазата чрез определяне на протромбиново време в секунди и процентно съотношение, aPTT и INR.

При всички пациенти е извършена ротационна тромбеластометрия на автоматичен анализатор ROTEM Sigma, като изследването е извършено чрез вземане на 4,5 ml цитратна кръв по системата Vacutainer, стандартни епруветки и стартиране на теста максимум до 2 часа от вземането на кръвта. Автоматичният анализатор сам определя количеството кръв, което постъпва в четирите раздела на касетата и времето на постъпване на кръвта.

Извършени са изследвания в следните четири панела:

- EXTEM - рекомбинантен тъканен фактор и фосфолипиди за активиране на външна система и общия път на кръвосъсирване;
- INTEM - парциален тромбопластин от заешки мозък- каолин за активиране на вътрешна система и общия път на кръвосъсирване;
- FIBTEM - рекомбинантен тъканен фактор, фосфолипиди и цитохалазин Д за подтискане на тромбоцитната функция;
- HEPTTEM - парциален тромбопластин от заешки мозък- каолин и хепариназа за разграждане на хепарин.

Времето на проследяване на резултатите е до 30 минути от началото на теста. Проследени са следните показатели:

- Време на съсирване - CT (clotting time), времето от стартиране на реакцията до нарастване на амплитудата на тромбеластограмата до 2 mm, измерено в секунди. Представява израз на иницирането на коагулационната система, образуването на тромбин и първия фибринополимер;
- Време на образуване на съсирека - Clotting formation time (CFT) е времето на нарастване на амплитудата на тромбеластограмата от 2 до 20 mm, измерено в секунди. Представява израз на разпростирането на формирания съсирек;
- Максимална здравина на съсирека - Maximum clot firmness (MCF)- максималната амплитуда, измервана в милиметри. Измерва се до 30 минута и е израз на здравината и качеството на съсирека;
- Изчислен индекс на тромбодинамичен потенциал - Thrombodynamic potential index (TPI). Представява общ показател за динамиката на тромбообразуването и за промени в здравината на съсирека, изчислен по следната формула: $TPI = [(100 \times MCF) / (100 - MCF)] / CFT$.



Фигура 2. Автоматичен анализатор ROTEM Sigma

Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$. Приложени са следните методи:

- Дескриптивен анализ - за оценка на честотното разпределение на разглеждани признаци;
- Графичен анализ - за визуализация на получените резултати;
- Непараметричен тест на Колмогоров - Смирнов за проверка на вида на разпределението;
- Непараметричен тест на Shapiro-Wilk - за проверка на разпределението за нормалност;
- Корелационен анализ - за търсене на линейна зависимост между два количествени признака;
- Корелационен анализ на Pearson и Spearman за търсене на статистическа значимост между два признака;
- ROC curve - за определяне на праговите стойности на количествени показатели, използвани за класификация;
- Хи-квадрат метод;
- Критерий на Fisher;
- Коефициент на контингенцията.

IV. РЕЗУЛТАТИ

Конвенционални хемостазни тестове

Значимо удължаване на INR се наблюдава в групи I и II, сравнено с контролната група, като няма значима разлика между двете групи на пациенти с чернодробна цироза. Разликата между групата на пациентите с епизод на кървене и тези без епизод на кървене е 0,08 по-висока средна стойност за групата с чернодробна цироза без кървене.

Най-високата измерена стойност на INR в групата с кървене е 2. Най-ниската стойност в същата група е 1,04, средна стойност 1,54.

Най-високата измерена стойност на INR в групата пациенти с цироза без варикозно кървене е 1,88, а най-ниската стойност е 1,31, средно 1,62.

Стойностите на INR при контролната група се движат между 1,06 и 0,86, средна стойност 0,88.

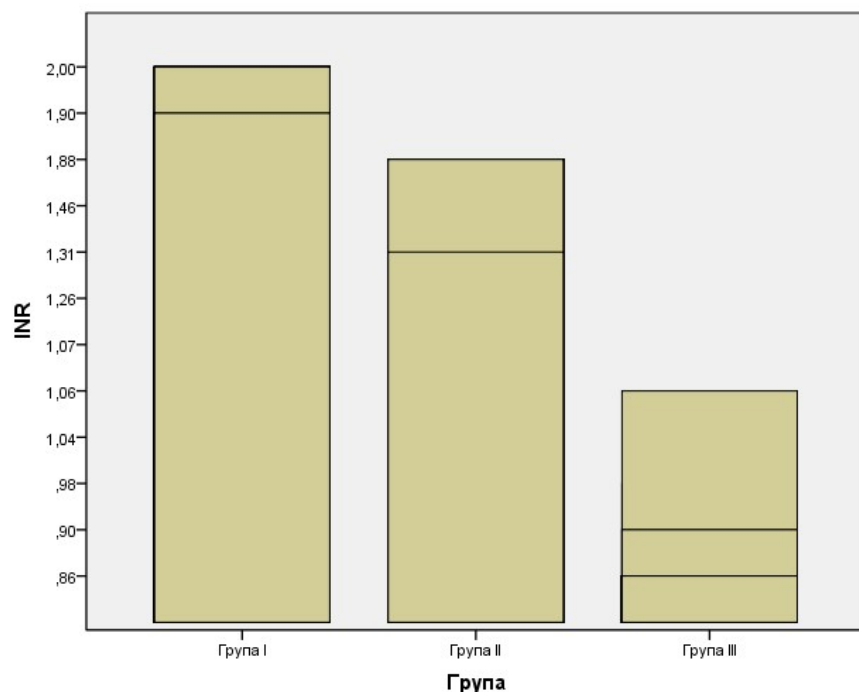
Удължаване на aPTT съществува в група I и II, сравнено с група III. Прави впечатление, че удължаването е отчетено повече за група II - чернодробна цироза без епизод на кървене.

Най-високата измерена стойност на aPTT в групата с кървене е 36,6 секунди. Най-ниската стойност в същата група е 28,5 секунди, средна стойност 33,67 секунди.

Най-високата измерена стойност на aPTT в групата пациенти с цироза без варикозно кървене е 45,1 секунди, най-ниската стойност е 28,8 секунди, средно 37,79 секунди.

Стойностите на aPTT при контролната група се движат между 26,6 и 27,8 секунди, средна стойност 27,73 секунди.

Разпределението на стойностите на конвенционалните хемостазни тестове е представено на таблица 5.



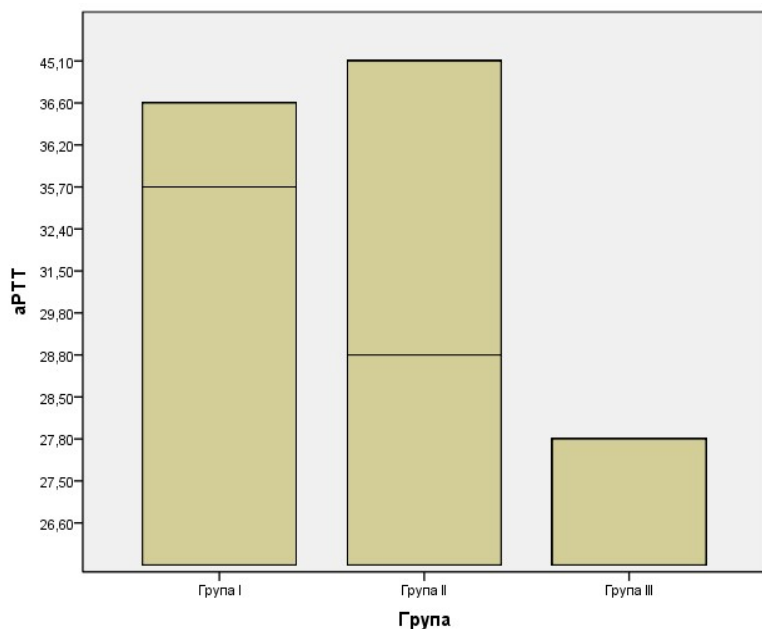
Фигура 3. Разпределение на стойностите на INR по групи

На фигура 3 е представено разпределението на числените стойности на INR в трите групи. Прави впечатление, че числовата стойност е най-висока в групи I и II. На фигура 4 е представено разпределението на стойността на aPTT в трите групи. Най-високи стойности над нормата се наблюдават в група II - без кървене.

Таблица 4. Разпределение на стойностите на конвенционалните хемостазни тестове

Група		aPTT	Протр време секунди	Протр време %	INR
Група I	N	55	55	55	55
	Средно	33,6745	21,8418	63,4631	1,5429
	Медиана	35,7000	20,4000	66,9000	1,4600
	Минимум	28,50	15,60	43,42	1,04
	Максимум	36,60	27,50	96,80	2,00
	Диапазон	8,10	11,90	53,38	,96
Група II	N	29	29	29	29
	Средно	37,7931	22,7207	58,1990	1,6245
	Медиана	45,1000	25,5000	48,7000	1,8800
	Минимум	28,80	19,30	48,70	1,31
	Максимум	45,10	25,50	69,89	1,88
	Диапазон	16,30	6,20	21,19	,57
Група III	N	24	24	24	24
	Средно	27,7375	13,7917	105,6425	,8767
	Медиана	27,8000	13,7000	110,7700	,8600
	Минимум	26,60	13,40	11,02	,86
	Максимум	27,80	15,50	110,77	1,06
	Диапазон	1,20	2,10	99,75	,20
Total	N	108	108	108	108
	Средно	33,4611	20,2889	71,4228	1,4168
	Медиана	31,5000	19,3000	68,3950	1,3100
	Минимум	26,60	13,40	11,02	,86
	Максимум	45,10	27,50	110,77	2,00
	Диапазон	18,50	14,10	99,75	1,14

Стойностите на INR в група III са в рефертни граници. Максималната стойност е 1,06. Стойностите в група I достигат 2,0, като се движат между 1,9 и 2,0. В група II стойностите достигат 1,88 като се движат между 1,31 и 1,88.



Фигура 4. Разпределение на стойностите на aPTT по групи

Стойностите на aPTT в група I са между 35,7 и 36,6 секунди. В група II без кървене се наблюдава по-висока максимална стойност- 45,1 секунди, като стойността е между 28,8 и 45,1 секунди. В III група е заложена нормална стойност на aPTT, предвид липсата на промени в коагулацията.

По отношение на разпределението по пол, статистически значима разлика в стойностите на INR се наблюдава само в група I. При жените средната максимална стойност на INR е 1,46, докато при мъжете е между 1,9 и 2,0. За показателя aPTT значими разлики в средните максимални и минимални стойности за двата пола не се наблюдават.

Тромбоцитен брой

Броят на тромбоцитите се предполага, че играе съществено значение за риска от кървене при декомпенсирана чернодробна цироза. В група I се наблюдава най-голяма хетерогенност по отношение на тромбоцитния брой. Той варира от 27 до 251 G/l при средно 146, 61 G/l. В група II максималният тромбоцитен брой е 293 G/l при минимален 101G/l. Средният брой е 187,06 G/l.

Очаквано най-малка хетерогенност при стойности изцяло в рефертни граници е тромбоцитният брой в контролната група.

Резултатите са представени на таблица 5.

Таблица 5. Минимални, максимални и средни стойности на тромбоцитния брой по групи

Група	N (Брой)	Средно	Медиана	Минимум	Максимум	Диапазон
Група I	55	146,6182	125,0000	27,00	251,00	224,00
Група II	29	187,0690	101,0000	101,00	293,00	192,00
Група III	24	217,6667	215,0000	200,00	271,00	71,00
Total	108	173,2685	194,0000	27,00	293,00	266,00

Параметри на теста INTEM

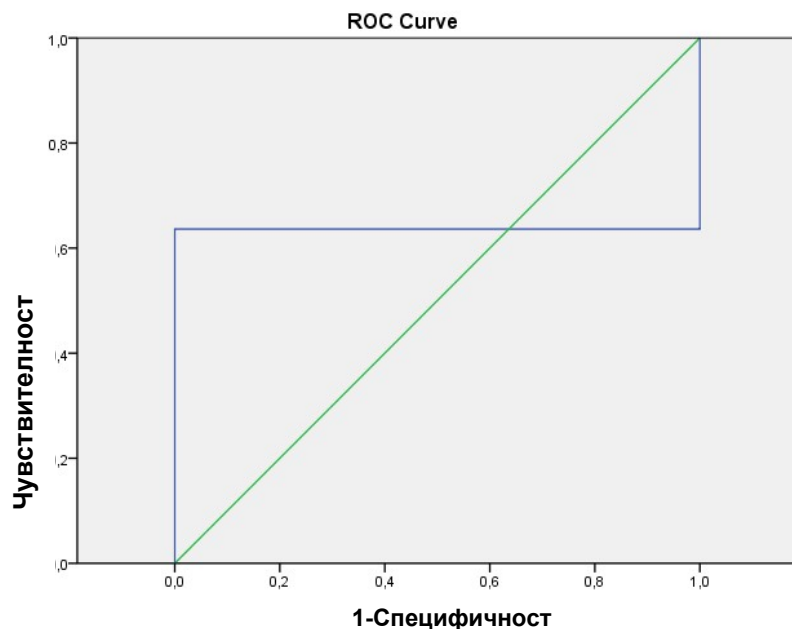
Разпределението на резултатите от параметрите на INTEM е показано подробно на таблица 6. Параметрите CT и CFT не показват съществена разлика при първите две групи с цироза (с кървене и без кървене), като и двете групи се различават значимо от контролната група по отношение на средните стойности, медиана, максимални и минимални стойности.

Таблица 6. Разпределение на резултатите от CT, CFT и TPI по групи

Група		INTEM CT	INTEM CFT	INTEM TPI
Група I	Средно	171,8000	80,8182	3,3648
	Медиана	178,0000	58,0000	4,0900
	Минимум	101,00	44,00	,46
	Максимум	231,00	146,00	7,19
	Диапазон	130,00	102,00	6,73
	Стандартно отклонение	41,21192	34,32313	2,08212
Група II	Средно	172,7241	83,5517	1,8876
	Медиана	179,0000	84,0000	1,5200
	Минимум	165,00	83,00	1,52
	Максимум	179,00	84,00	2,34
	Диапазон	14,00	1,00	,82
	Стандартно отклонение	7,08568	,50612	,41502
Група III18	Средно	156,1667	77,1667	2,4233
	Медиана	156,0000	77,0000	2,4100
	Минимум	156,00	77,00	2,41
	Максимум	157,00	78,00	2,49
	Диапазон	1,00	1,00	,08
	Стандартно отклонение	,38069	,38069	,03046
Total	Средно	168,5741	80,7407	2,7589
	Медиана	165,0000	77,0000	2,4100
	Минимум	101,00	44,00	,46
	Максимум	231,00	146,00	7,19
	Диапазон	130,00	102,00	6,73
	Стандартно отклонение	30,24671	24,48779	1,62876

Стойностите на индекса на тромбодинамичен потенциал- TPI показват значими разлики за трите групи. Диапазонът на стойностите и средните стойности са значително по-големи, максималните и минимални стойности показват значително отклонение.

Индексът на тромбодинамичен потенциал TPI показва най-голяма значимост и връзка с наличието на епизод на кървене при пациентите с чернодробна цирроза при извършения дескриптивен анализ на резултатите от INTEM. На фигура 5 е представена ROC кривата за този параметър в група I за определяне на праговите стойности като количествен показател. На таблици 7 и 8 са представени областите на кривата и координатите на кривата.



Фигура 5. ROC крива на параметъра TPI в INTEM за Група I

Таблица 7 Област под кривата за параметъра TPI в INTEM за Група I

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,636	,065	,015	,509	,763

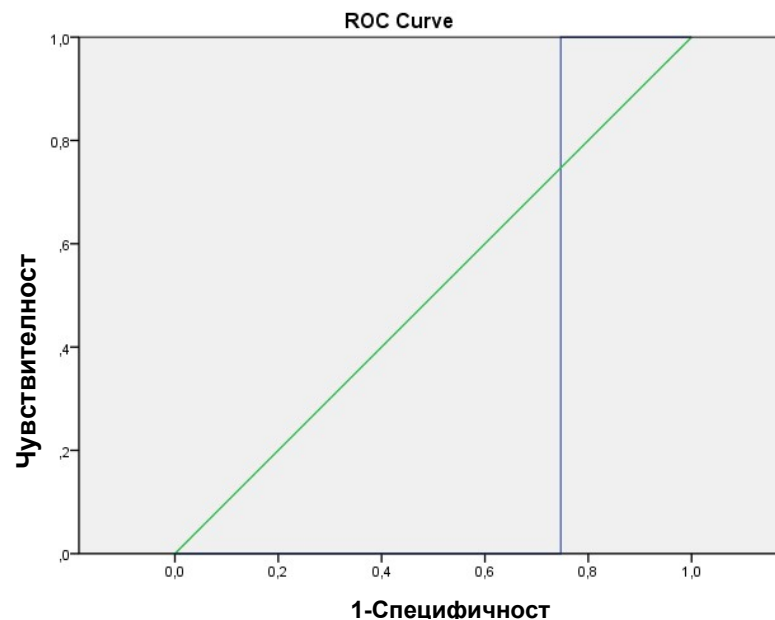
а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 8. Координати на ROC кривата за параметъра TPI в INTEM за Група I

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
-,5400	1,000	1,000
,5850	,909	1,000
,9700	,818	1,000
1,3750	,636	1,000
1,9300	,636	,698
2,3750	,636	,453
2,4500	,636	,075
2,7300	,636	,000
3,5300	,564	,000
4,5560	,382	,000
6,1060	,073	,000
8,1900	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

ROC кривата за Група II е представена на фигура 6.



Фигура 6. ROC крива на параметъра TPI в INTEM за Група II

На таблици 9 и 10 са представени съответно областта под кривата за Група II без епизод на кървене и координатите на кривата за същата група.

Таблица 9. Област под кривата за параметъра TPI в INTEM за Група II

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,253	,049	,000	,157	,349

а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

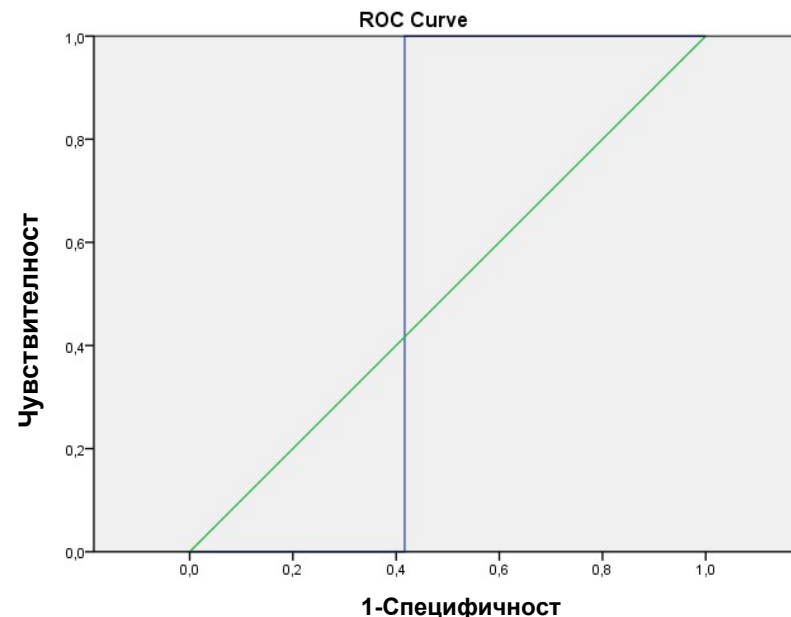
Таблица 10. Координати на ROC кривата за параметъра TPI в INTEM за Група II

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
-5,400	1,000	1,000
,5850	1,000	,937
,9700	1,000	,873
1,3750	1,000	,747
1,9300	,448	,747
2,3750	,000	,747
2,4500	,000	,494
2,7300	,000	,443
3,5300	,000	,392
4,5560	,000	,266
6,1060	,000	,051
8,1900	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

ROC кривата в графичен вид за параметъра TPI в INTEM за Група III е представена на фигура 7. В табличен вид са представени областта под кривата и координатите на кривата съответна на таблици 11 и 12 за същата група пациенти - контролна група.

Разпределението в контролната група показва най-голяма симетрия с малък доверителен интервал и пренебрежимо малка стандартна грешка. Това се отдава на факта, че в тази група пациентите нямат никакви коагулационни нарушения и тромбодинамичният потенциал при ротационната тромбеластометрия е съизмерим за всеки отделен случай, поради липсата на патология.



Фигура 7. ROC крива на параметъра TPI в INTEM за Група III

Останалите две групи явно имат изразена хетерогенност по отношение на коагулационните нарушения, които се отразяват и в количествените стойности на индекса на тромбодинамичен потенциал. Сравнението на стойностите на TPI и обработката на резултатите показва, че разликата в параметрите между първата и втората група може да се използва като отправна точка за определяне на гранични стойности на критичност, извън които може да се говори за риск от кървене и тежки коагулационни нарушения. Определянето на тези граници е осъществено с допълнителен анализ на параметъра TPI. Чрез извършения анализ се определят прагови стойности и на СТ, CFT, които показват значими промени при пациентите с кървене - Група I.

Таблица 11. Област под кривата за параметъра TPI в INTEM за Група III

Област	Стандантна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,583	,054	,214	,478	,689

а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 12. Координати на ROC кривата за параметъра TPI в INTEM за Група III

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
-5,400	1,000	1,000
,5850	1,000	,940
,9700	1,000	,881
1,3750	1,000	,762
1,9300	1,000	,571
2,3750	1,000	,417
2,4500	,167	,417
2,7300	,000	,417
3,5300	,000	,369
4,5560	,000	,250
6,1060	,000	,048
8,1900	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

При анализ на параметрите на теста INTEM, при трите групи пациенти прави впечатление, че тромбодинамичният потенциал (TPI), времето на формиране на съсирек (CFT) и времето на кървене (CT) са показатели, които показват значими промени при групата пациенти с кървене. Наблюдава се значима количествена разлика за пациентите с цироза, сравнено с пациентите в контролната група. Единствено диапазонът на стойностите показва значителна разлика между групата с кървене и тази без кървене (Групи I и II). Средните стойности на показателите не показват значими разлики в първите две групи, но се различават значително от средните стойности в контролната група.

Параметри на теста EXTEM

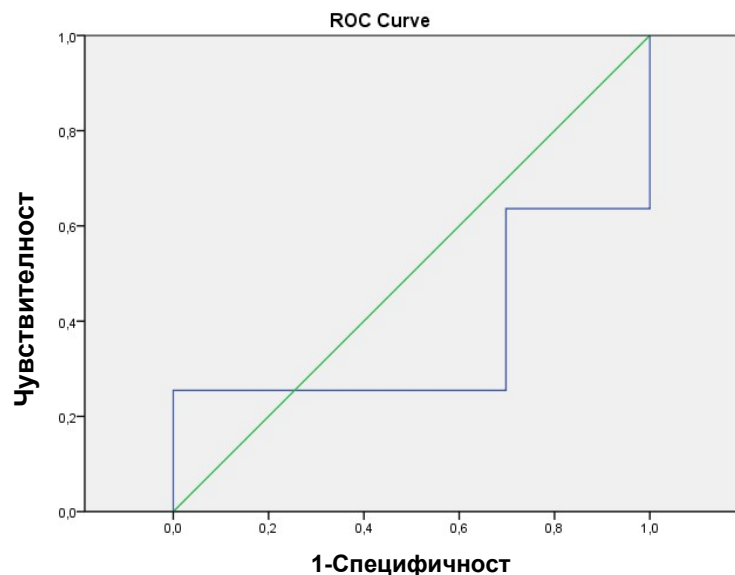
Значителни промени в стойностите на времето на съсирване, времето на формиране на съсирек и изчисленият индекс на тромбодинамичен потенциал се установяват в Група I - пациенти с цироза и кървене от варици на хранопровода. Наблюдава се и значителен интервал на стойностите на A10, A20, A30 и MCF. Разпределението на числовите стойности е представено на таблица 13.

Таблица 13. Разпределение на числовите стойности на параметрите CT, CFT и TPI в EXTEM

Група		EXTEM CT	EXTEM CFT	EXTEM TPI
Група I	Средно	83,4545	101,6000	2,6804
	Медиана	72,0000	117,0000	2,2200
	Минимална	48,00	38,00	,48
	Максимална	135,00	150,00	7,27
	Интервал	87,00	112,00	6,79
	Стандартно отклонение	35,90255	39,01595	2,34060
Група II	Средно	62,6897	84,1379	1,9590
	Медиана	60,0000	94,0000	1,3000
	Минимална	60,00	72,00	1,30
	Максимална	66,00	94,00	2,77
	Интервал	6,00	22,00	1,47
	Стандартно отклонение	3,03672	11,13464	,74400
Група III	Средно	54,1667	80,3333	2,3283
	Медиана	54,0000	80,0000	2,3200
	Минимална	54,00	80,00	2,32
	Максимална	55,00	82,00	2,37
	Интервал	1,00	2,00	,05
	Стандартно отклонение	,38069	,76139	,01903
Total	Средно	71,3704	92,1852	2,4084
	Медиана	60,0000	94,0000	2,2200
	Минимална	48,00	38,00	,48
	Максимална	135,00	150,00	7,27
	Интервал	87,00	112,00	6,79
	Стандартно отклонение	28,54529	29,92362	1,73318

В групата с кървене от варици на хранопровода се наблюдават две тенденции: тенденция за влошена коагулация, измерена с всички параметри на EXTEM и тенденция за хиперкоагулация. Като най-удобна оценка за тези тенденции се представя индексът TPI, който предлага числов израз на обща тенденция в коагулацията.

На фигура 8 е представена ROC кривата за индекса на тромбодинамичен потенциал - TPI за Група I - пациенти с епизод на кървене от варици на хранопровода. Кривата е използвана за определяне на чувствителността и специфичността на индекса като комплексна оценка на хемостазата във всяка една група. Областта под кривата е определена чрез непараметрична оценка. Областта на вярност за нулевата хипотеза е 0,5. Анализът показва, че специфичността и чувствителността са високи. На таблици 14 и 15 са представени числовите стойности на статистическата обработка, съответно за областта под кривата и за координатите на кривата.



Фигура 8. ROC крива на индекса TPI в EXTEM за Група I

Таблица 14. Област под кривата за параметъра TPI в EXTEM за Група I

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Горна граница	Долна граница
,370	,058	,020	,256	,484

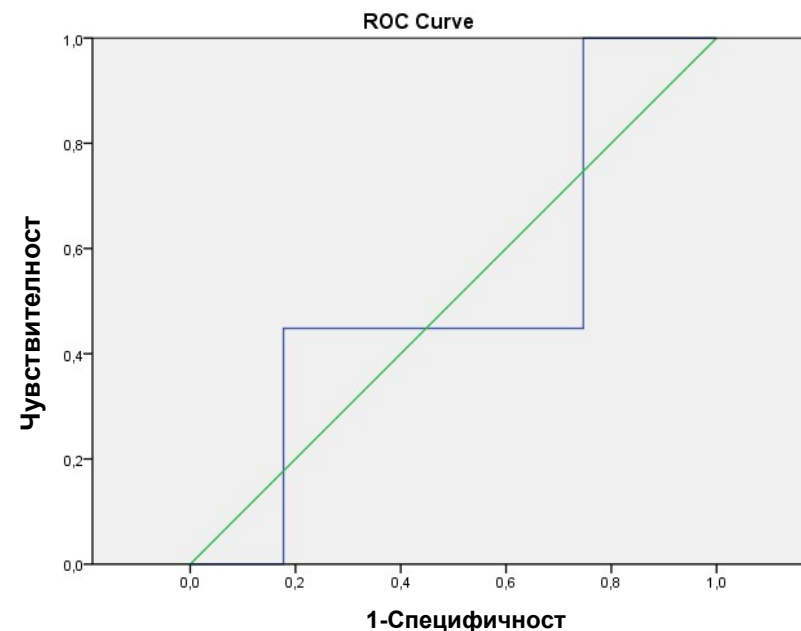
а. Под непараметричното предложение b. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 15. Координати на ROC кривата за TPI в EXTEM за Група I

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
	1,000	1,000
,5200	,818	1,000
,5900	,727	1,000
,8200	,636	1,000
1,1200	,636	,698
1,4250	,564	,698
1,8850	,255	,698
2,2700	,255	,321
2,3450	,255	,245
2,5700	,255	,000
4,4550	,073	,000
6,7050	,000	,000
8,2700		

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

На фигура 9 е представена ROC кривата за параметъра TPI в EXTEM за група II.



Фигура 9. ROC крива на индекса TPI в EXTEM за Група II

Прави впечатление голямата област на значимост на индекса на тромбодинамичен потенциал в групата на пациенти с чернодробна цироза без кървене от варици на хранопровода. Областта под кривата е представена на таблица 16, а координатите на кривата са представени на таблица 17.

Таблица 16. Област под кривата за параметъра TPI в EXTEM за Група II

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,509	,065	,892	,382	,635

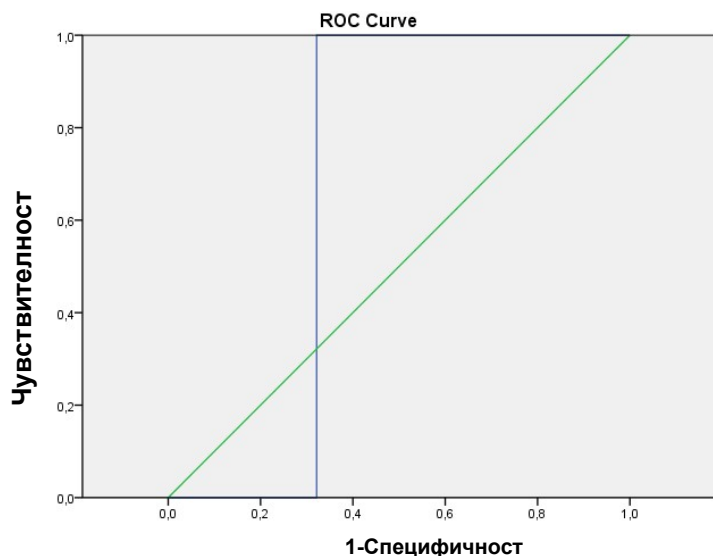
а. Под непараметричното предложение b. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 17. Координати на ROC кривата за TPI в EXTEM за Група II

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
-,5200	1,000	1,000
,5900	1,000	,873
,8200	1,000	,810
1,1200	1,000	,747
1,4250	,448	,747
1,8850	,448	,696
2,2700	,448	,481
2,3450	,448	,228
2,5700	,448	,177
4,4550	,000	,177
6,7050	,000	,051
8,2700	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности

На фигура 10 е представена Roc кривата на тромбодинамичния потенциал - TPI в EXTEM за група III. Числовите стойности на областта под кривата е представена на таблица 18. Координатите на кривата са представени с числови стойности в табличен вид в таблица 19. Наблюдава се много висока чувствителност и по-ниска специфичност за индекса на тромбодинамичен потенциал за контролната група- Група III. Тази тенденция за висока чувствителност е очаквана за контролната група, която е подбрана без наличие на чернодробна патология или промени в хемостазата и служи като референтна група.



Фигура 10. ROC крива на индекса TPI в EXTEM за Група III

Таблица 18. Област под кривата за параметъра TPI в EXTEM за Група III

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,679	,051	,008	,579	,778

а. Под непараметричното предложение b. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 19. Координати на ROC кривата за TPI в EXTEM за Група III

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
-,5200	1,000	1,000
,5900	1,000	,881
,8200	1,000	,821
1,1200	1,000	,762
1,4250	1,000	,571
1,8850	1,000	,524
2,2700	1,000	,321
2,3450	,167	,321
2,5700	,000	,321
4,4550	,000	,167
6,7050	,000	,048
8,2700	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности

Параметри на теста FIBTEM

В панела за оценка на фибринолизата има значими разлики в по-голяма част от параметрите на оценка, които показват сигнификантна разлика в стойностите за първата група пациенти с варикозно кървене, сравнено с групата пациенти с цироза без кървене и контролната група. Оценката обхваща всичките 5 показателя, които се отчитат при теста FIBTEM. Значително увеличен е диапазонът на резултатите за първата група, която показва очаквана хетерогенност. Наблюдава се както тенденция към изразена фибринолиза, така и значителна подгрупа с отчитане на смутена фибринолиза. Средната стойност е значително по-висока за A10, A20, A30 и MCF при първата група сравнено с останалите групи. Тенденцията за голям диапазон на стойности с голямо отклонение над и под медианата се наблюдава за всички параметри: A10, A20, A30, MCF и CT. Времето на съсирване показва най-голям диапазон на стойности в първата група. Тези резултати потвърждават, че става въпрос, както за състояния на хиперкоагулация с нарушена фибринолиза, така и състояния на хипокоагулация със смутена фибринолиза. На таблица 20 са представени средните, максимални, минимални стойности, стандартната грешка и диапазона на стойностите на отделните параметри.

Таблица 20. Средни стойности, медиана, максимални, минимални, стандартна грешка и диапазон за CT, A10, MCF, A20 и A30 в FIBTEM по групи
Дескриптивна статистика за случаите в трите групи

Група		FIBTEM CT	FIBTEM A10	FIBTEM MCF	FIBTEM A20	FIBTEM A30
Група I	Средно	64,5455	17,7636	19,3455	18,6909	19,4545
	Медиана	65,0000	21,0000	22,0000	21,0000	22,0000
	Стандартна грешка	1,54567	,72797	,69690	,71108	,70487
	Минимум	48,00	9,00	11,00	10,00	11,00
	Максимум	79,00	23,00	26,00	25,00	25,00
	Интервал	31,00	14,00	15,00	15,00	14,00
Група II	Средно	63,6552	13,0000	14,4483	14,0000	14,4483
	Медиана	65,0000	13,0000	14,0000	14,0000	14,0000
	Стандартна грешка	,28195	,00000	,09398	,00000	,09398
	Минимум	62,00	13,00	14,00	14,00	14,00
	Максимум	65,00	13,00	15,00	14,00	15,00
	Интервал	3,00	,00	1,00	,00	1,00
Група III	Средно	52,7500	11,5833	13,0000	12,5833	13,0000
	Медиана	53,0000	12,0000	13,0000	13,0000	13,0000
	Стандартна грешка	,31993	,17974	,12039	,16936	,13460
	Минимум	50,00	10,00	12,00	11,00	12,00
	Максимум	56,00	13,00	14,00	14,00	15,00
	Интервал	6,00	3,00	2,00	3,00	3,00
Total	Средно	61,6852	15,1111	16,6204	16,0741	16,6759
	Медиана	62,0000	13,0000	14,0000	14,0000	14,5000
	Стандартна грешка	,91596	,45636	,44782	,44723	,45436
	Минимум	48,00	9,00	11,00	10,00	11,00
	Максимум	79,00	23,00	26,00	25,00	25,00
	Интервал	31,00	14,00	15,00	15,00	14,00

Параметри на теста НЕРТЕМ

За панела НЕРТЕМ са изследвани CT, CFT, A10, A20, A30 и MCF. За всички изследвани показатели най-широк интервал се наблюдава в група I. Това показва значителна разлика в активността и на този панел и хетерогенността на коагулационните нарушения при пациентите с епизод на кървене. Наблюдават се силно завишени и значителен брой понижени стойности на времето за съсирване и времето за формиране на съсирек.

На таблица 21 са показани числовите разпределения на стойностите на параметрите в НЕРТЕМ. Изчислени са средни стойности, медиана, отклонение като стандартна грешка, максимални и минимални стойности.

Таблица 21. Стойностите на CT и CFT в НЕРТЕМ
Дескриптивна статистика

Група		НЕРТЕМ CT	НЕРТЕМ CFT
Група I	Средно	174,9091	90,4545
	Медиана	172,0000	70,0000
	Стандартна грешка	5,64185	5,00275
	Минимум	101,00	49,00
	Максимум	233,00	164,00
	Интервал	132,00	115,00
Група II	Средно	176,7241	89,2414
	Медиана	183,0000	87,0000
	Стандартна грешка	1,31578	,46992
	Минимум	169,00	87,00
	Максимум	183,00	92,00
	Интервал	14,00	5,00
Група III	Средно	191,8333	81,8333
	Медиана	192,0000	82,0000
	Стандартна грешка	,07771	,07771
	Минимум	191,00	81,00
	Максимум	192,00	82,00
	Интервал	1,00	1,00
Total	Средно	179,1574	88,2130
	Медиана	183,0000	82,0000
	Стандартна грешка	2,95586	2,56109
	Минимум	101,00	49,00
	Максимум	233,00	164,00
	Интервал	132,00	115,00

Изследване на параметрите на TPI в EXTEM и INTEM тестовете и определяне на референтни граници за TPI, CFT и MCF

От статистическата обработка на резултатите се установява, че най-големи отклонения по отношение на оценката на хемостазата при пациентите от група I, които имат епизод на кървене от варици на хранопровода, се наблюдават в панелите за оценка на вътрешната и външната системи на коагулация. Като значими за оценката показатели се очертават времето за формиране на съсирек - CFT, и максималната здравина на съсирека - MCF. Производни на тези показатели са индексите на тромбодинамичен потенциал, които предоставят максимално удобство при оценка на хемостазния тест на пациента чрез ротационна тромбелостометрия. В литературата не е определена референтна граница за стойностите на индексите на тромбодинамичния потенциал за двата панела при пациенти с чернодробна цироза. Като основа за статистическата оценка и определяне на такава референтна граница е

използвана разликата между стойностите и разпределенията за групите пациенти с чернодробна цироза с епизод на варикозно кървене и групата с чернодробна цироза без епизод на варикозно кървене.

На таблица 22 са представени резултатите от дескриптивната статистическа обработка за трите групи на стойностите на индекса на тромбодинамичия потенциал в EXTEM.

Таблица 22. Дескриптивна статистика за TPI в EXTEM панела

Група		Статистически резултат	Стандартна грешка
EXTEM TPI	Група I	Средно аритметично	2,6804
		95% Доверителен интервал за средната	2,0476
		Долна граница	3,3131
		Горна граница	
		5% Сръзана средна стойност	2,5476
		Медиана	2,2200
		Дисперсия	5,478
		Стандартно отклонение	2,34060
		Минимум	,48
		Максимум	7,27
		Размах	6,79
		Междуквадратичен размах	5,44
		Коефициент на асиметрия	,932
		Коефициент на ексцес	-,711
			,31561
Група II	Група II	Средно аритметично	1,9590
		95% Доверителен интервал за средната	1,6760
		Долна граница	2,2420
		Горна граница	
		5% Сръзана средна стойност	1,9505
		Медиана	1,3000
		Дисперсия	,554
		Стандартно отклонение	,74400
		Минимум	1,30
		Максимум	2,77
		Размах	1,47
		Междуквадратичен размах	1,47
		Коефициент на асиметрия	,220
		Коефициент на ексцес	-2,102
			,13816
Група III	Група III	Средно аритметично	2,3283
		95% Доверителен интервал за средната	2,3203
		Долна граница	2,3364
		Горна граница	
		5% Сръзана средна стойност	2,3265
		Медиана	2,3200
		Дисперсия	,000
		Стандартно отклонение	,01903
		Минимум	2,32
		Максимум	2,37
		Размах	,05
		Междуквадратичен размах	,00
		Коефициент на асиметрия	1,910
		Коефициент на ексцес	1,792
			,00389

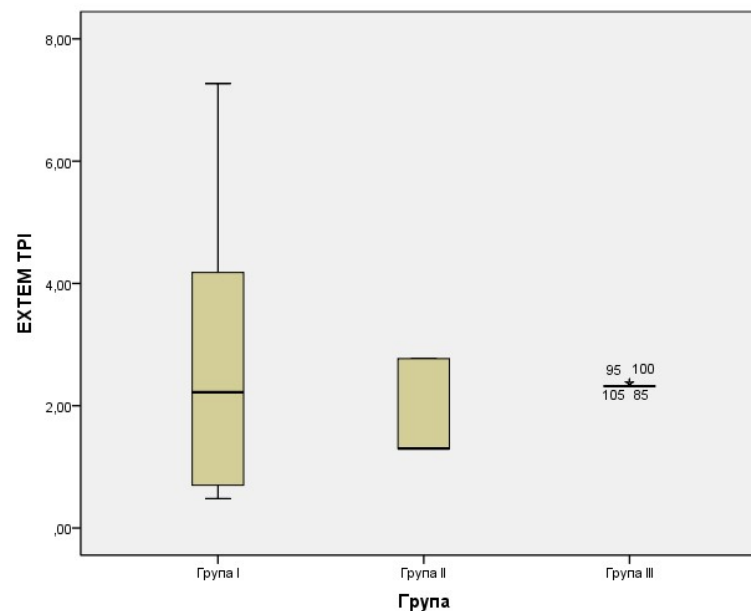
Използвани са и тестовете на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk като резултатите са представени за по-добра визуална илюстрация като хистограми и графики на разпределение. На таблица 23 са представени резултатите от непараметричните тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk анализите за TPI в EXTEM.

Таблица 23. Непараметрични тестове за проверка на TPI в EXTEM

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
EXTEM TPI Група I	,323	55	,000	,778	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта

На фигура 11 е показано разпределението на индекса на тромбодинамичия потенциал - TPI в EXTEM по групи. Като референтни стойности, извън които може да се очаква епизод на кървене при пациенти с чернодробна цироза, се определят стойности между 1,30 и 2,77.



Фигура 11. Индекс на тромбодинамичия потенциал за EXTEM по групи пациенти

Таблица 24. Дескриптивна статистика за TPI в INTEM панела

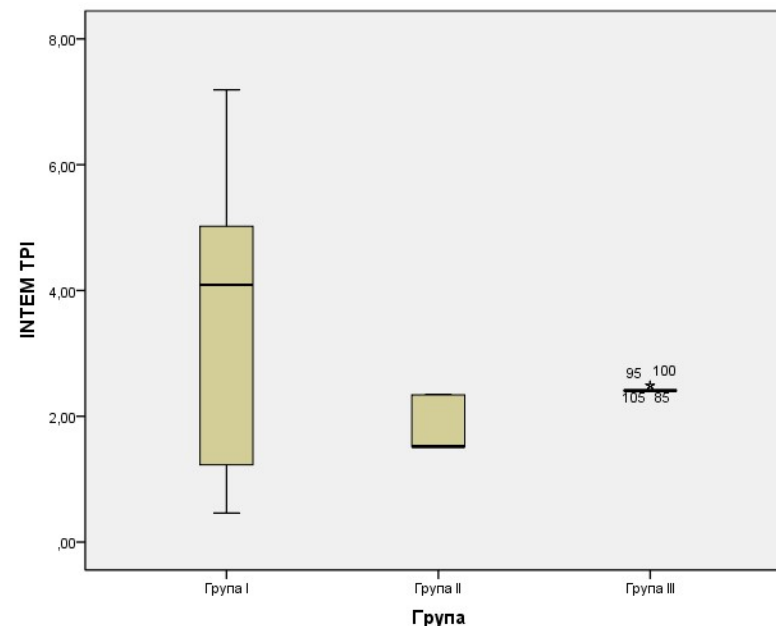
Група		Статистически резултат	Стандарт на грешка		
INTEM TPI	Група I	Средно аритметично	3,3648		
		95% Доверителен интервал за средната	2,8019		
		Долна граница	3,9277		
		Горна граница	3,3137		
		5% Связана средна стойност	4,0900		
		Медиана	4,335		
		Дисперсия	2,08212		
		Стандартно отклонение	,46		
		Минимум	7,19		
		Максимум	6,73		
		Размах	3,79		
		Междуквадратичен размах	-,018		
		Коефициент на асиметрия	-,322		
		Коефициент на размах	-,634		
		Група II	Група II	Средно аритметично	1,8876
				95% Доверителен интервал за средната	1,7297
				Долна граница	2,0455
Горна граница	1,8829				
5% Связана средна стойност	1,5200				
Медиана	,172				
Дисперсия	,41502				
Стандартно отклонение	1,52				
Минимум	2,34				
Максимум	,82				
Размах	,82				
Междуквадратичен размах	,220				
Коефициент на асиметрия	,434				
Коефициент на размах	-,845				
Група III	Група III	Средно аритметично	2,4233		
		95% Доверителен интервал за средната	2,4105		
		Долна граница	2,4362		
		Горна граница	2,4204		
		5% Связана средна стойност	2,4100		
		Медиана	,001		
		Дисперсия	,03046		
		Стандартно отклонение	2,41		
		Минимум	2,49		
		Максимум	,08		
		Размах	,00		
		Междуквадратичен размах	1,910		
		Коефициент на асиметрия	,472		
Коефициент на размах	1,792				
		,918			

На таблица 24 са представени резултатите от дескриптивната статистическа обработка за трите групи на стойностите на индекса на тромбодинамичия потенциал в INTEM. Използвани са и тестовете на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk като резултатите са представени за по-добра визуална илюстрация като хистограми и графики на разпределение. На таблица 25 са представени резултатите от непараметричните тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk като анализ за TPI в INTEM.

Таблица 25. Непараметрични тестове за TPI в INTEM

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
INTEM TPI Група I	,211	55	,000	,874	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 12. Индекс на тромбодинамичия потенциал за INTEM по групи пациенти

Като референтни стойности, извън които може да се очаква епизод на кръвене при пациенти с чернодробна цироза, се определят стойности между 1,52 и 2,34 за TPI в INTEM. Чрез хистограма това разпределение е показано на фигура 12.

Индексът на тромбодинамичния потенциал се явява показател, който определя способността за коагулация в двете системи на кръвосъсирването - външна и вътрешна. Обработката на резултатите показва, че при пациентите с чернодробна цироза има промени във формирането на съсирек. Тези промени не са еднопосочни. При част от пациентите се наблюдава смутена коагулация с недостатъчно образуване на съсирек, докато при останалата част от пациентите се наблюдава състояние на хиперкоагулация. Тези тенденции са особено значими при пациентите, които имат епизод на кървене от варици на хранопровода. Чрез използването на статистически методи за определяне на граници и зависимости между параметри се определят референтни граници и за двата параметъра на ТРІ в панелите EXTEM и INTEM. Стойности под референтните граници и стойности над референтните граници имат в еднаква степен на тенденция за патологична хемостаза. Стойности извън определените референтни граници могат да се тълкуват като повишен риск от кървене с относително голяма статистическа значимост.

Анализирани са резултатите от от дескриптивната статистическа обработка на параметъра време на съсирване в INTEM за трите изследвани групи. Осъществени са и непараметрични тестове за нормалност на СТ в INTEM - Kolmogorov-Smirnova и Shapiro-Wilk. Определените референтни стойности са между 156 и 179 сек. Стойности под или над посочените се явяват със значимо повишен риск от епизод на кървене при пациенти с чернодробна цироза и варици на хранопровода.

Корелационен анализ на резултатите

Най-голяма статистическа значимост се наблюдава за параметрите от тестовете EXTEM и INTEM, които оценяват съответно външната и вътрешна система на коагулация. С най-висока статистическа значимост са показателите СТ и CFT в EXTEM и СТ и CFT в INTEM. И при двата теста индексите на тромбодинамичния потенциал показват подчертана статистическа значимост като променливи за оценка на кървенето при пациенти с чернодробна цироза. ТРІ в теста за външната система показва по-голяма статистическа значимост, което корелира и с промените на параметрите за изследване на външната система на коагулация. Резултатите от корелационния анализ за двата панела са представени на таблици 26 и 27.

Таблица 26. Корелационен анализ на параметрите в EXTEM

Статистически метод		Група
EXTEM CT	Pearson Correlation	-,436**
	Sig. (2-tailed)	0,0001
	Sum of Squares and Cross-products	-1077,519
	Covariance	-10,070
	N	108
EXTEM CFT	Pearson Correlation	-,310**
	Sig. (2-tailed)	0,001
	Sum of Squares and Cross-products	-802,259
	Covariance	-7,498
	N	108
EXTEM MCF	Pearson Correlation	,246*
	Sig. (2-tailed)	0,010
	Sum of Squares and Cross-products	197,852
	Covariance	1,849
	N	108
EXTEM TPI	Pearson Correlation	-,112
	Sig. (2-tailed) с референтни граници	0,001
	Sum of Squares and Cross-products	-16,879
	Covariance	-,158
	N	108

*. Корелацията е значима при ниво от 0.05 (2-tailed).

**. Корелацията е значима при ниво от 0.01 (2-tailed).

Таблица 27. Корелационен анализ на параметрите в INTEM

Статистически метод		Група
INTEM CT	Pearson Correlation	-,109
	Sig. (2-tailed)	0,006
	Sum of Squares and Cross-products	-475,204
	Covariance	-4,441
	N	108
INTEM CFT	Pearson Correlation	0,003
	Sig. (2-tailed)	0,007
	Sum of Squares and Cross-products	-90,037
	Covariance	-,841
	N	108
INTEM MCF	Pearson Correlation	0,049
	Sig. (2-tailed)	0,171
	Sum of Squares and Cross-products	81,222
	Covariance	,759
	N	108
INTEM TPI	Pearson Correlation	-,293**
	Sig. (2-tailed)	0,002
	Sum of Squares and Cross-products	-41,377
	Covariance	-,387
	N	108

*. Корелацията е значима при ниво от 0.01 (2-tailed).

**. Корелацията е значима при ниво от 0.05 (2-tailed).

Сравнителен анализ на резултатите от параметрите на ROTEM тромбеластометрията и конвенционалните хемостазни тестове

Изследването на стойностите на INR в трите групи показва значима разлика на стойностите в групите с чернодробна цироза в сравнение с контролната група. Между двете групи с чернодробна цироза - със и без епизод на варикозно кървене не се установява значима разлика в стойностите. Стойностите на INR в група I и II са сравними като разпределение. Профилът на пациентите с чернодробна цироза е сходен по отношение на параметъра INR и не дава разлики, които да разграничат групата с кървене от останалите пациенти с чернодробна цироза. Стойностите при контролната група са в референтни граници.

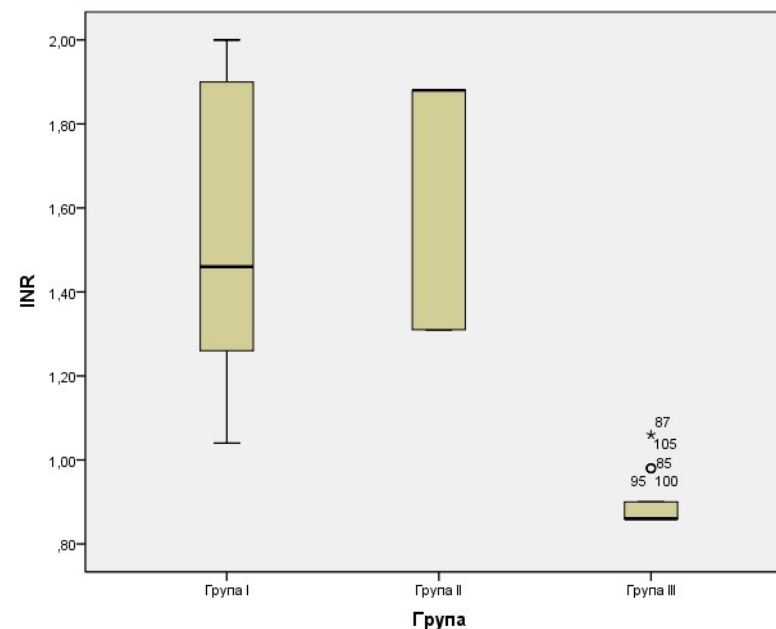
Непараметричните тестове за INR в трите групи са представени на таблица 28. На фигура 13 са представени разпределенията по групи в графичен вид.

Таблица 28. Тестове на Kolmogorov-Smirnov u Shapiro-Wilk за INR

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
INR Група I	,233	55	,000	,862	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,417	24	,000	,608	24	,000

а. Поправка на значимостта

При анализа на резултатите за aPTT в трите групи се установяват стойности извън референтни граници в първите две групи. В контролната група стойностите са в референтни граници за този показател. Липсва зависимост между наличието на кървене и стойностите на aPTT. В групата с епизод на кървене преобладават стойности по-близки до референтните в сравнение с групата с чернодробна цироза без кървене.



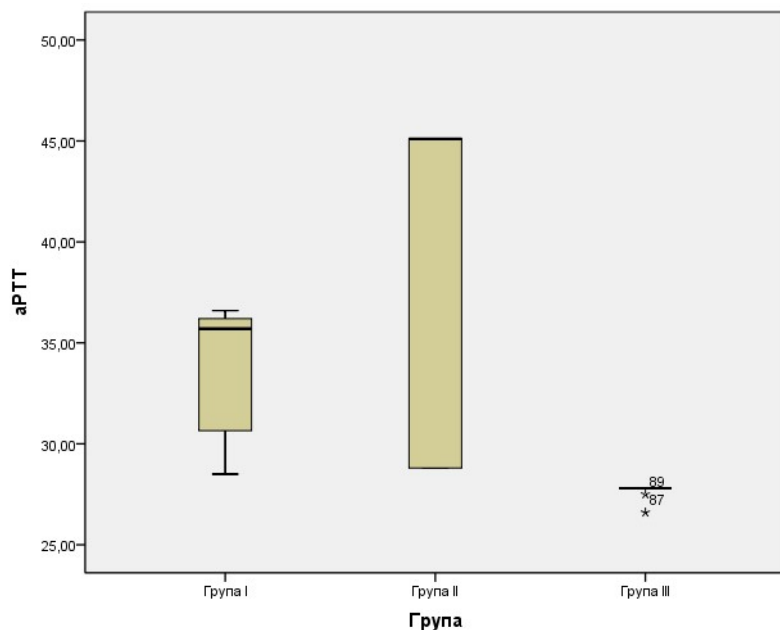
Фигура 13. Графично разпределение на резултатите за INR в трите групи

Непараметричните тестове за aPTT в трите групи са представени на таблица 29. На фигура 14 е представен графичният израз на разпределенията на стойностите на aPTT.

Таблица 29. Тестове на Kolmogorov-Smirnov u Shapiro-Wilk за aPTT

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
aPTT Група I	,315	55	,000	,761	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,515	24	,000	,277	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 14. Графично разпределение на резултатите за aPTT в трите групи

Диагностична надеждност на конвенционалните хемостазни тестове

Сравнителният анализ и проверката на връзката между категориен признак показва ниска диагностична стойност и липса на зависимост между параметрите на EXTEM и INR като параметър за оценка на външната система на хемостаза. Липсва връзка между показателите от ротационната тромбеластометрия и INR. Тестовите за проверка на хипотези са показани на таблица 30. Разпределението на стойностите на INR и времето за образуване на съсирек в панела EXTEM е използвано за сравнителна оценка на външната система на кръвосъсирване. Наблюдава се голяма дисперсия на резултатите, като високите стойности на INR не кореспондират с високи стойности на CFT в EXTEM.

Таблица 30. Тестове χ^2 , коефициент на вероятност и линейна зависимост между CFT в EXTEM и INR

Статистически метод	Стойност	df	Асимптотична значимост (2-sided)
Pearson Chi-Square	972,000 ^a	110	,000
Likelihood Ratio	468,344	110	,000
Linear-by-Linear Association	,223	1	,637
N	108		

а. 132 записа (100,0%) имат очакван брой под 5. Минималният очакван брой е 0,04.

Сравнителният анализ и проверката на връзката между категориен признак показва подчертано ниска диагностична стойност и липса на зависимост между параметрите на INTEM и aPTT като параметър за оценка на вътрешната система на хемостаза. Липсва връзка между показателите от ротационната тромбеластометрия и aPTT. Тестовите за проверка на хипотези са показани на таблица 31. Разпределението на стойностите на aPTT и времето за образуване на съсирек в панела INTEM е използвано за сравнителна оценка на вътрешната система на кръвосъсирване. Наблюдава се значителна дисперсия на резултатите, като високите стойности на aPTT не кореспондират с високи стойности на CFT в INTEM.

Таблица 31. Тестове χ^2 , коефициент на вероятност и линейна зависимост между CFT в INTEM и aPTT

Статистически метод	Стойност	df	Асимптотична значимост (2-sided)
Pearson Chi-Square	973,964 ^a	110	,000
Likelihood Ratio	461,345	110	,000
Linear-by-Linear Association	1,175	1	,278
N of Valid Cases	108		

а. 132 записа (100,0%) имат очакван брой под 5. Минималният очакван брой е 0,04.

Тромбоцитният брой е показател, който показва връзка с коагулационните промени при чернодробна цироза, наблюдавани чрез ротационна тромбеластометрия. Чрез Chi-square тест и корелационен анализ са изследвани връзките между показателите в тестовите на ротационната тромбеластометрия и броя на тромбоцитите при пациентите с чернодробна цироза.

На таблица 32 са показани резултатите от Chi-square теста за броя на тромбоцитите и CFT в EXTEM. Съществува по-силно изразена линейна зависимост за броя тромбоцити и CFT в EXTEM сравнено с aPTT и INR.

Таблица 32. Тестове χ^2 , коефициент на вероятност и линейна зависимост между CFT в EXTEM и брой тромбоцити

Статистически метод	Стойност	df	Асимптотична значимост (2-sided)
Pearson Chi-Square	879,429 ^a	180	,000
Likelihood Ratio	442,403	180	,000
Linear-by-Linear Association	13,930	1	,000
N of Valid Cases	108		

а. 209 записа (100,0%) имат очакван брой под 5. Минималният очакван брой е 0,04.

На таблица 33 са представени резултатите от корелационния анализ между броя на тромбоцитите и CFT в EXTEM. Съществува известна корелация между двата показателя, но се наблюдава голяма дисперсия на резултатите като при високи стойности на CFT има пациенти, които имат и висок брой тромбоцити. Нарушенията на кръвосъсирването във външната система не винаги са придружени от нисък брой тромбоцити, което нарушава корелационната връзка между двата показателя.

Таблица 33. Корелационен анализ между броя на тромбоцитите и CFT в EXTEM

Статистически метод	Стойност	Асимптотична зависимост Стандартна грешка ^a	Приблизител на T ^b	Приблизител на значимост
Interval by Interval Pearson's R	-,361	,071	-3,983	,000 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	-,542	,070	-6,634	,000 ^c
N	108			

а. Не се приема нулевата хипотеза.

б. Използва асимптотичната стандартна грешка, приемайки нулевата хипотеза.

в. Използва се нормално приближение.

Сходни са резултатите от Chi-square теста и корелационния анализ за връзката между категорийни признаци и корелация между броя на тромбоцитите и CFT в INTEM. Тромбоцитите имат по-изразена корелация с коагулационните нарушения, но съществуват значителен брой пациенти, които показват силно удължено време за формиране на съсирек при висок брой тромбоцити. Това разпределение създава по-голяма дисперсия и намалява корелационната връзка между двата показателя. На таблица 34 са показани резултатите от Chi-square теста за брой тромбоцити и CFT в INTEM.

Таблица 34. Тестове χ^2 , коефициент на вероятност и линейна зависимост между CFT в INTEM и брой тромбоцити

Статистически метод	Стойност	df	Асимптотична значимост (2-sided)
Pearson Chi-Square	879,429 ^a	180	,000
Likelihood Ratio	442,403	180	,000
Linear-by-Linear Association	25,448	1	,000
N of Valid Cases	108		

а. 209 записа (100,0%) имат очакван брой под 5. Минималният очакван брой е 0,04.

На таблица 35 са представени резултатите от корелационния анализ за двата параметъра. Пациентите с по-нисък брой тромбоцити, особено под референтните стойности, показват удължено време за образуване на съсирек, сравнено с пациентите с тромбоцитен брой в приетите референтни стойности. Удълженото време за формиране на съсирек не зависи единствено от броя на тромбоцитите, което прави връзката между двата параметъра не достътъчно сигнификантна.

Таблица 35. Корелационен анализ между броя на тромбоцитите и CFT в INTEM

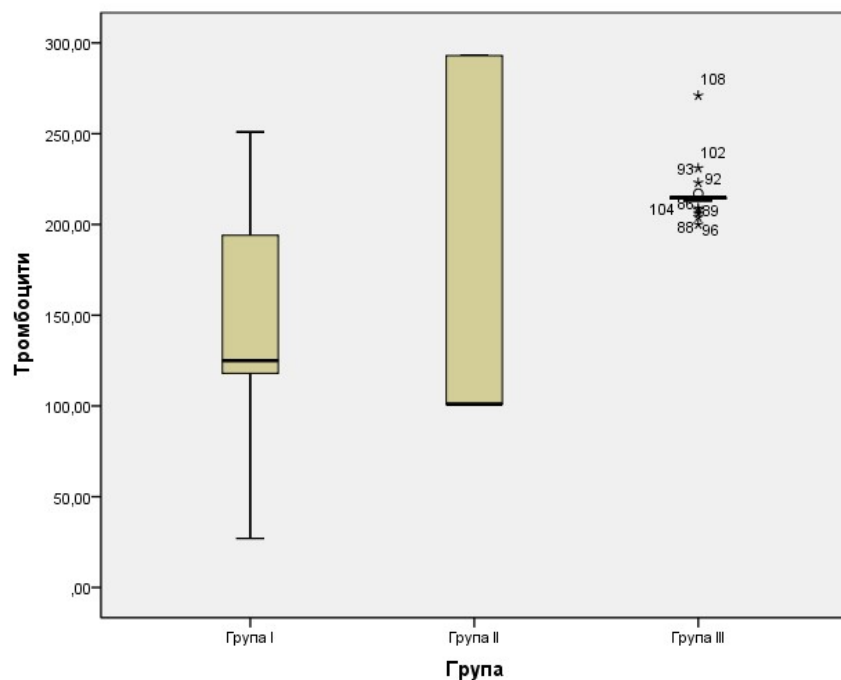
Статистически метод	Стойност	Асимптотична зависимост Стандартна грешка ^a	Приблизител на T ^b	Приблизител на значимост
Interval by Interval Pears on's R	-,488	,078	-5,751	,000 ^c
Ordinal by Ordinal Spear man Correl ation	-,468	,097	-5,446	,000 ^c
N	108			

а. Не се приема нулевата хипотеза.

б. Използва асимптотичната стандартна грешка, приемайки нулевата хипотеза.

в. Използва се нормално приближение.

Графичното разпределение на тромбоцитния брой по групи изследвани пациенти е представено на фигура 15.



Фигура 15. Графично разпределение на тромбоцитния брой (G/l) при изследваните пациенти по групи

Стойностите на тромбоцитния брой в двете групи с чернодробна цироза имат близък диапазон. Граничната стойност на тромбоцитния брой, която се определя като критичен минимум, който се отразява на глобалната хемостаза е 57,6G/l.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Чернодробната цироза е свързана с комплексни дефекти в хемостазата, които въвлечат в различна степен началото на хемостазната каскада, коагулацията и фибринолизата. Смята се, че тези дефекти са причината за усложненията, свързани с кървене при пациентите с чернодробна цироза, а неясната връзка между рутинните тестове за коагулация и риска от кървене представляват проблем при преценката на поведението при тези пациенти. Концепцията за причинно-следствената връзка между стандартните тестове за коагулация, като PT, INR и aPTT и повишения риск от кървене е широко застъпена теза сред клиницистите, но тя не се потвърждава, както в клиничната практика, така и при опитите за оценка на комплексната хемостаза.

Настоящото проучване прави опит за въвеждане на ротационната тромбеластометрия като надежден и високочувствителен метод за оценка на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза. Използването на отделните параметри на тази методика дава богата информация за състоянието на коагулацията. Тъй като методиката не е широко използвана за оценка на чернодробно болни, резултатите са анализирани, както за детайлно наблюдение на хемостазните промени, така и за определяне на референтни стойности за всеки приложим параметър. Това е от значение, както за отдиференциране на коагулационната патология при пациенти с чернодробна цироза, така и за оценка на риска от кървене. Обвързването на повишения риск от кървене с конкретен параметър или група от параметри би улеснило клиничната практика в стадирането, определянето на тежестта и прогнозата на чернодробното заболяване. Различни нарушения се наблюдават при пациенти с епизод на кървене и такива без епизод на кървене.

Резултатите от настоящото проучване показват значение на промените в хемостазата като важен фактор за варикозното кървене наред с традиционните разбирания за значението на порталната хипертония. Установяването на хиперкоагулационни нарушения не противоречи на разбирането за синусоидалната компонента на порталната хипертония. Различните проучвания показват, че синусоидалният компонент представлява от 30% до 40% от повишената интрахепатална резистентност. Хипотезата за множество микротромбози или състояние на „консумативна коагулопатия“, която засяга синусоидите, напълно се потвърждава в нашите наблюдения.

Тестовете in vitro за активирано частично тромбопластиново време (aPTT) и протромбиново време (PT) са най-често използваните тестове за оценка на коагулацията и измерват времето, изминало от активирането на коагулационната каскада при различни условия за генерирането на фибрин. PT/INR е разработен за следене на пероралната антикоагулантна терапия с антагониста на витамин К (Варфарин), а aPTT за изследване на наследствени недостатъци като хемофилия и за проследяване на терапията с хепарин. Тези

тестове никога не са били предназначени за моделиране на *in vivo* хемостаза или за оценка на риск от кървене. Нашето проучване установява, че пациенти с чернодробна цироза имат нормални стойности на INR при леки промени в ротационната тромбеластометрия. Стойностите на INR нямат ясна корелационна връзка с наличието на кървене при пациенти с варици на хранопровода. Не се установява и корелационна зависимост между INR и стойностите в EXTEM, които точно показват състоянието на външната система на кръвосъсирването.

В още по-малка степен се наблюдава връзка между стойностите на aPTT и стойностите на INTEM. При пациентите с епизод на кървене се наблюдават по-близки до нормата стойности на aPTT сравнено с пациентите с чернодробна цироза без епизод на кървене. Ако при екстремно високи стойности на INR може да се предполагат тежки нарушения на коагулацията и повишен риск от кървене от варици на хранопровода, то при aPTT такава зависимост не се установява.

Броят на тромбоцитите се явява параметър, който показва връзка с наличието на кървене при пациентите с чернодробна цироза. При пациентите от група I се наблюдават по-ниски стойности на тромбоцитния брой, в сравнение с група II.

При пациентите с чернодробна цироза се наблюдават промени в коагулацията във вътрешната система на кръвосъсирването, които не се установяват с рутинните тестове. Времето на съсирване и времето на формиране на съсирек са сигнификантно променени и в двете групи пациенти с чернодробна цироза.

По отношение на външната система на кръвосъсирване се наблюдават промени в коагулацията, които не се установяват с рутинните тестове, като промените са значително по-изразени при пациентите с епизод на кървене от варици на хранопровода. Може да се направи извод, че при пациенти с чернодробна цироза има промени в коагулацията, които остават скрити за рутинните тестове и тези промени са значително по-тежки при пациентите, които имат кървене от варици на хранопровода.

Фибринолизата е важен компонент на хемостазата и представлява сложен физиологичен процес, включващ взаимодействието и баланса между редица различни активатори и инхибитори. Нашето проучване наблюдава тенденция на активиране на фибринолизата при пациенти с чернодробна цироза, поради промяна в баланса между про- и анти- фибринолитичните фактори. Повишената фибринолитична активност и нестабилността на съсирека може да се дължат на повишените нива на тъканния плазминогенен активатор (tPA), поради повишения синтез от съдовия ендотел, а също и намаления чернодробен клирънс и ниските нива на фибринолитични инхибитори, алфа-2-антиплазмин и инхибитор на фибринолизата, активиращ тромбина (TAFI), заедно с ниски нива на фактор XIII, който е необходим за ефективна

полимеризация и стабилизиране на фибриновия съсирек. Малка група пациенти с чернодробна цироза показват намалена активност на фибринолизата. Тази хетерогенност се отдава на установяваните комплексни промени в хемостазата при чернодробното заболяване.

Сходна тенденция за различни и комплексни нарушения в хемостазата се наблюдават в оценката на панела НЕРТЕМ. Параметрите на теста показват промени, които предполагат ендогенна хепаринизация.

Наблюдават се промени във всички изследвани етапи на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза. Коагулационните нарушения са комплексни и показват тежки девиации, които трудно могат да се предполагат от самостоятелното тълкуване на рутинните тестове за оценка на кръвосъсирването.

Индексът на тромбодинамичен потенциал (TPI) е параметър, който се изчислява допълнително като се използват всички параметри на тестовете за оценка на външната и вътрешна система на кръвосъсирването. Индексите на тромбодинамичният потенциал и в двете системи на кръвосъсирване показват значими разлики в хемостазата при пациентите с чернодробна цироза и епизод на кървене сравнено с пациентите с епизод на варикозно кървене. Именно TPI показва с голяма точност общата тенденция на хемостазата и може да се използва за оценка на риска от кървене. Пациентите с кървене показват тенденция за недостатъчна коагулация във външната система и хиперкоагулация във вътрешната система. Може да се направи заключение, че стойности на индексите на тромбодинамичния потенциал над и под определените референтни стойности показват значително повишен риск от кървене от варици на хранопровода със значителна прогнозна тежест. Склонността към микротромбози, които биха повишили налягането в синусоидите и смутената до липсваща нормална коагулационна каскада, са два механизма, които са почти поравно разпределени при наблюдаваните пациенти с чернодробна цироза и варици на хранопровода. Настоящото проучване показва, че състоянията на „хипокоагулация“ и „хиперкоагулация“ са два еднакво вероятни патологични механизма при пациентите с чернодробна цироза и варици на хранопровода.

Пациентите с чернодробна цироза имат значими и комплексни промени в хемостазата, които показват значима връзка с риска от кървене от варици на хранопровода. Тези промени не могат да се установят прецизно с рутинните тестове за коагулация, използвани в клиничната практика. Ротационната тромбеластометрия е сравнително достъпен и прецизен метод за оценка на хемостазата, който е особено подходящ за оценка на състоянието, проследяване и определяне на риска от кървене при пациенти с чернодробна цироза. Оценката на коагулационните възможности при такива пациенти може да се извършва с всички показатели на тестовете EXTEM, INTEM, FIBTEM и НЕРТЕМ.

Определянето на наличие на риск от кървене от варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза с висока точност може да бъде определян с индексите TPI за INTEM и EXTEM.

Изследването на хемостазата при чернодробно болни има много аспекти и настоящото проучване освен, че изяснява определени въпроси на чернодробната патология, дава насоки за още по-задълбочени изследвания в тази област. Ротационната тромбеластометрия е метод, който е доказал своята ефективност при проследяването на коагулационните промени при пациенти със сърдечно-съдова патология, периперативни усложнения, вродени хемостазни дефицити и травматични коагулопатии. Настоящото проучване показва, че методът има приложимост в оценката на чернодробната патология, за която се знае, че е съпътствана от множество промени в кръвосъсирването и нормалната функция на хемостазата.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ротационната тромбеластометрия е метод, който дава детайлна и широкообхватна оценка на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза. Показателите на ротационната тромбеластометрия се различават значимо при пациенти, които имат чернодробна цироза и установено кървене от варици на хранопровода в сравнение с пациенти без епизод на кървене. Показателите на ротационната тромбеластометрия при пациенти с чернодробна цироза имат значими отклонения при болните с чернодробна цироза сравнено с контролната група и определените в литературата референтни граници на теста.

Резултатите от конвенционалните хемостазни тестове са разнопосочни за пациентите с чернодробна цироза като само тромбоцитите показват по-ниски стойности при пациентите с епизод на кървене. Тези наблюдения определят конвенционалните хемостазни тестове като тестове с ниска специфичност и почти липсваща диагностична надеждност при пациенти с чернодробна цироза.

Повечето от показателите на ротационната тромбеластометрия имат прагови стойности за изследваните групи с висока чувствителност и предсказваща стойност, което определя високата им диагностична значимост.

Съпоставката на параметрите на ротационната тромбеластометрия показва отклонения във всички етапи на хемостазата и определя индекса на тромбодинамичния потенциал за вътрешната и външна системи на кръвосъсирване като надежден предиктор на риска от кървене от варици на хранопровода с ясно отграничени референтни граници.

Определянето на стойностите на показателите в ротационната тромбеластометрия при пациенти с чернодробна цироза е от голямо значение за клиничната практика и дава бърза и комплексна оценка на пациентите с чернодробна цироза с варикозно кървене или клинично съмнение за риск от кървене.

VII. ИЗВОДИ

1. Показателите на ротационната тромбеластометрия показват значими отклонения при пациенти с чернодробна цироза и кървене от варици на хранопровода и определят метода като приложим и подходящ за оценка и наблюдаване на пациенти с хемостазни нарушения при чернодробна цироза.

2. Установената корелация между показателите на ротационната тромбеластометрия и наличието на чернодробна цироза и епизод на кървене от варици на хранопровода дава основание да се приеме, че методът е бърз и подходящ метод за оценка, както на коагулационните нарушения при пациенти с чернодробна цироза, така и за оценка на риска от кървене от варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза. Наличието на промени в показателите на ротационната тромбеластометрия показват детайлната оценка на хемостазните промени при тези пациенти, а изчисляването на индекса TPI в INTEM и EXTEM определя риска от кървене.

3. Изследването на корелацията на резултатите от ротационната тромбеластометрия и тези от конвенционалните хемостазни тестове дава основание да се направи заключение, че ротационната тромбеластометрия е надежден и точен метод за оценка на хемостазните промени при пациенти с чернодробна цироза. Конвенционалните хемостазни тестове показват ниска надеждност и липса на предиктивна стойност по отношение на кървене от варици на хранопровода.

4. При пациенти с чернодробна цироза методът ротационна тромбеластометрия показва висока диагностична надеждност за разграничаване на нарушения в хемостазата. Изведени са прагови стойности за показателите в INTEM, EXTEM, FIBTEM и HEPTEM с висока диагностична надеждност. Индексът на тромбодинамичен потенциал изчислен за INTEM и EXTEM показва значима предиктивна стойност за риск от кървене от варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза.

5. Високата диагностична надеждност на ротационната тромбеластометрия и бързината на изследването определя методът като подходящ за включване в диагностичен алгоритъм за определяне на тежестта на хемостазните нарушения при пациенти с чернодробна цироза и оценка на риска от кървене от варици на хранопровода. Високата диагностична надеждност на изчислените индекси на тромбодинамичен потенциал в INTEM и EXTEM и точно определените прагови стойности, определя изчисляването на тези индекси като надежден и специфичен алгоритъм за оценка на риска от кървене при пациенти с чернодробна цироза.

VIII. ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА

1. За първи път у нас е проведено проучване за приложимостта на метода ротационна тромбелостометрия за оценка на хемостазните промени при пациенти с чернодробна цироза и варици на хранопровода.

2. За първи път у нас е направено проучване на хемостазните промени при пациенти с кървене от варици на хранопровода чрез оценка на глобалната хемостаза чрез ротационна тромбеластометрия.

3. За първи път у нас е направен сравнителен анализ на конвенционалните тестове на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза със и без кървене от варици на хранопровода и резултатите от параметрите на ротационната тромбеластометрия при тези пациенти.

4. За първи път у нас са установени прагови стойности на индексите на тромбодинамичния потенциал при пациенти с чернодробна цироза и кървене от варици на хранопровода с цел диференциране и систематизиране на нарушенията в хемостазата.

5. За първи път у нас се прави проучване, което да систематизира данните от ротационната тромбеластометрия и конвенционалните тестове за хемостаза и да определи диагностичната надеждност на двата метода.

6. За първи път у нас са диференцирани и систематизирани диагностични критерии за бърза оценка на риска от кървене от варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза чрез използването на ротационна тромбеластометрия.

IX. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСТЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Данов К., Атанасов П., Чолаков О. Промени в хемостазата при пациенти с хронични чернодробни заболявания. Спешна медицина, Притурка 2020/23/1

2. Данов К., Чолаков О., Атанасов П. Тестове за оценка на коагулацията при пациенти с чернодробна цироза. Спешна медицина, Притурка 2020/23/1

3. Данов К., Атанасов П., Чолаков О. Промени във вътрешната система на хемостаза при пациенти с чернодробна цироза и варици на хранопровода. Спешна медицина, 2020/2

4. К. Данов, О. Чолаков, П. Атанасов, Д. Годорова, И. Цветански, Н. Григоров. Влияние на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза и портална хипертония. Българска хепатогастроентерология 11/2019г Притурка доклади от национален конгрес по хепатология